

Title	男性不妊の研究 第2編: 睾丸における抗原抗体反応に関する研究: 活動性アナフィラキシー時および逆アナフィラキシー時の睾丸の組織学的変化
Author(s)	古玉, 宏
Citation	泌尿器科紀要 (1969), 15(5): 360-374
Issue Date	1969-05
URL	http://hdl.handle.net/2433/119997
Right	
Type	Departmental Bulletin Paper
Textversion	publisher

男 性 不 妊 の 研 究

第2編 睪丸における抗原抗体反応に関する研究：
活動性アナフィラキシー時および逆アナ
フィラキシー時の睪丸の組織学的変化

大阪医科大学泌尿器科学教室（主任：宮崎 重教授）

古 玉 宏*

STUDIES ON MALE INFERTILITY

PART II: STUDIES ON ANTIGEN-ANTIBODY REACTION
IN THE TESTIS: HISTOLOGICAL CHANGES OF THE
TESTIS IN ACTIVE AND REVERSED ANAPHYLAXIS

Hiroshi FURUTAMA

From the Department of Urology, Osaka Medical College

(Chairman: Prof. S. Miyazaki, M. D.)

The rabbit testes were exposed to the active anaphylaxis with the bovine erythrocyte as antigen and the reverse anaphylaxis with the anti-rabbit erythrocyte sera of the guinea pig. Allergic orchitis ensued, the main findings of which were vascular and hemorrhagic changes. Spermatogenesis was markedly damaged, and there were degeneration of germ cells and appearance of giant cells. The follow-up study showed that changes in the seminiferous tubuli were still progressive without regeneration even at the time when the stroma was already toward regeneration. From the experimental results and the study of Part I, the relation between mumps orchitis and spermatogenic failure was discussed.

目 次

- I 緒 言
- II 実験材料ならびに実験方法
- III 実験成績
 - 実験 I：家兎における活動性アナフィラキシー
 - A 群) 睪丸動脈惹起注射群
 - B 群) 耳静脈惹起注射群
 - C 群) 睪丸実質内惹起注射群
 - 実験 II：家兎における逆アナフィラキシー
 - E 群) 睪丸動脈惹起注射群
 - F 群) 睪丸実質内惹起注射群
- IV 総 括
 - 実験各群における睪丸の組織学的変化ならびに

経時的変化の比較

- V 考 按
- VI 結 語

I 緒 言

男性不妊の大部分は造精機能障害に起因している。著者は第1編において、臨床上多数の造精機能障害が、過去にこうむった障害ないしは過去に始まった障害の進行によって、すでに非可逆性の変化に陥っており、その予防が重要であることを述べた。

造精機能障害の病因としては、実験的に各種の因子が挙げられている。しかしながら、個々の症例について、内分泌学的ないし生化学的検

索や睪丸の組織学的検索から、その障害を発生した第1要因を知ることはきわめてむずかしい。また、不妊患者に発見される既往症についても、それらと造精機能障害との間の因果関係が明らかな場合は少ない。したがって臨床的に、なお多くの造精機能障害がその発生の起源となった病因の明らかでないままであるといっても過言ではない。

このような発来機序不明の造精機能障害において、免疫学的機序に基づくものの存在する可能性がようやく注目されつつある。睪丸組織を対象とする免疫学的研究は、Freundら³⁸⁾の睪丸免疫によって代表される自己免疫の分野における研究がその主流をなしている。Freundら³⁸⁾は、モルモットにおいて Freund's complete adjuvant を使用した同種ないし自己睪丸免疫により aspermatogenesis の発生に成功し、造精機能障害の病因解明への道をひらいた。しかしながら、その後は主として自己免疫疾患そのものの病理解明のための基礎的研究と、抗精子抗体に関連した女性不妊ないし避妊などの婦人科領域における研究の面で発展を見てきた。

男性不妊の分野においては、Wilson^{39,40)}、Rümkeら^{41,42)}、Phadkeら⁴³⁾が血清中ないし精液中の精子凝集抗体に注目し、不妊男子ならびに妊孕男子について臨床的検索を行なっている。しかしながら、その発見率および妊孕力阻害性の低さから、精子凝集抗体の不妊因子としての重要性には疑問がある。また、精子凝集抗体の存在と造精機能障害との間には、現在のところ実験的にもほとんど因果関係が認められないようである。

造精機能障害の睪丸組織像は、間質の変化の有無によって2大別しえる。教室の山本⁴⁴⁾は102例の男性不妊患者の睪丸生検像を分類した結果、間質正常のもの19.6%、間質不全を伴うもの80.4%で、後者はさらに結合組織不全のものの47.6%と Leydig 細胞不全をも伴うもの52.4%とに分けられたと報告している。Freund³⁸⁾の自己睪丸免疫の結果得られる組織像は、間質不全を伴わない造精機能障害患者の睪丸生検像にきわめてよく類似している。しかしながら、造精機能障害の病因の一つとして、免疫学的機

序によるものを想定するとすれば、間質不全を伴うような形のものも考えられるべきであろう。

間質不全を伴う造精機能障害においては、血管変化を合併していることが多い。天野⁴⁵⁾はその二系性免疫論において、抗原を血清親和性抗原抗体反応を起こす抗原と、組織親和性抗原抗体反応を起こす抗原との2種に分類している。浜本はさらに反応の起こる場を主体とした観点から、抗原抗体反応を血管外性抗原抗体反応⁴⁶⁾と血管内性抗原抗体反応⁴⁷⁾とに2大別し、各抗原のもつ性質とその反応の場を組み合わせることにより、アレルギー性病変を系統づけている。免疫学的実験法により、主として血管の変化を求めようとする場合、浜本の血管内性抗原抗体反応の形式が理想的と考えられ、また抗原としては赤血球が最も適当と思われる。このような意味から著者も、浜本の手法に従って、睪丸において赤血球を抗原とする実験を試みた。そして実験条件としては、活動性アナフィラキシーと逆アナフィラキシーの両面から、睪丸の組織学的変化を検討した。

Ⅱ 実験材料ならびに実験方法

実験動物：一定期間一定条件下で飼育した健康な雄性成熟家兎（約2.5kg）と健康な成熟白色モルモット（約350g）を使用した。

実験Ⅰ：家兎における活動性アナフィラキシー

1) 抗原：京都十条屠殺場より得たウシ血液を2.8%クエン酸ソーダで凝固抑制し、それより可及的新鮮な赤血球を採取して抗原とした。

2) 実験群

前記ウシ血液の必要量に適当量の生理食塩水を加えて、3,000回転10分間遠心洗浄する。この操作を5～6回反覆して得た清浄赤血球を生理食塩水で5%に希釈し、その5mlを1回量として家兎の耳静脈から隔日に合計8回注入する。最終免疫注射後1週間目に耳静脈から試験採血して、溶血素価の上昇を確認した家兎21羽を実験に供した。実験群を惹起注射を行なった部位別に3群に分けた。

A群：ウシ赤血球免疫家兎の右睪丸動脈内に20%ウシ赤血球浮遊液0.5mlを注入した群。

B群：同じく5mlを耳静脈に注入した群。

C群：同じく0.3mlを右睪丸実質内に注入した群。

睪丸動脈惹起注射手技：ネンブータル麻酔下に家兎を仰臥位に固定し、術野を脱毛・消毒・被覆した後、右陰囊上方に皮膚切開を加えて陰囊内容を創外に脱出させる。精索中より睪丸動脈の一部を鈍的に分離して軽く牽引しておき、「く」の字型に曲げたツベルクリン針を用いて血液の逆流を確かめた後に注入し、すみやかに抜針して圧迫止血する。睪丸および精索に捻転・絞扼を生じないように留意してもとの位置に収め、術創を縫合閉鎖する。感染予防のため、術野にマイシリン液を散布した。

各群ともに惹起注射後24～48時間、7～10日、15～20日、30日の間隔で空気栓塞により殺し、陰囊内を肉眼的に観察した後、各臓器を摘出してブアン氏液で固定し、パラフィン切片を作製して haematoxylin-eosin 染色、鉄染色、Mallory 染色などを施して、組織学的に検索した。

3) 対照群

D₁ 群：ウシ赤血球による活動性免疫のみ行なったもの。2羽使用。

D₂ 群：未処置家兎の睪丸動脈内に20%ウシ赤血球浮遊液 0.5ml を1回注入し、24時間後に殺したもの。2羽使用。

D₃ 群：D₂ 群と同じく 0.3ml を睪丸実質内に注入し、24時間後に殺したもの。2羽使用。

4) 血清溶血素価測定法

緒方⁴⁸⁾の記載せる方法に従った。実験材料は次のとおりである。

i) 抗原：2.5%生理食塩水ウシ赤血球浮遊液。

ii) 抗体：実験方法記載の過程によって得た家兎血清を 56°C、30分間加温して非働化したもの。

iii) 補体：洗浄ウシ赤血球により寒冷飽和した正常モルモット血清。

測定値は完全溶血を起こしているものの最高希釈倍数を採用した。溶血素価は1,280倍ないし2,560倍であった。

実験Ⅱ：家兎における逆アナフィラキシー

1) 抗血清

心臓穿刺により得た家兎血液より、実験Ⅰと同様の操作で5%家兎赤血球浮遊液を作る。その5mlを1回量として、モルモットの腹腔内に隔日に合計8回注入し、最終免疫注射後1週間目にモルモットの頸動脈より全採血して血清を分離する。分離血清を非働化のち溶血素価を測定して、これに0.3%の割合に石炭酸を加え、ペニシリンびんに密栓して氷室保存した。

2) 抗血清溶血素価の測定

実験Ⅰの場合に準じて測定した結果、溶血素価は32

～64倍であった。

3) 実験群

未処置家兎16羽を2群に分けて使用した。

E 群：抗家兎赤血球モルモット血清 0.3ml を家兎の右睪丸動脈内に注入した群。

F 群：同じく 0.3ml を右睪丸実質内に注入した群。

両群ともに実験Ⅰと同様に処置して、組織学的に検索した。

4) 対照群

G₁ 群：未処置家兎の睪丸動脈内に、非働化した正常モルモット血清 0.3ml を注入し、24時間後に殺したもの。2羽使用。

G₂ 群：同じく 0.3ml を睪丸実質内に注入し、24時間後に殺したもの。2羽使用。

Ⅲ 実験成績

実験Ⅰ

A 群) 活動性アナフィラキシー睪丸動脈惹起注射群の睪丸の組織学的変化

1) 24～48時間後

肉眼的に睪丸は軽度で腫脹し、白膜の混濁、細血管の充盈などが見られるが、著明な変化は認められない。

組織学的に、白膜では浮腫が著明で、特に実質側で著しい。動脈の変化は少ないが、静脈は拡張して空虚になったものが多く、一部には壁の脆弱化、血行停止、小出血などの変化が認められた。白膜下に出血巣があり、わずかに線維素の析出を見るものもある。白膜内には比較的多数のびまん性多核白血球浸潤の認められるものが多い (Fig. 1, 4)。

精細管はごく軽度で萎縮性で、24時間後では基底膜に著変を認めないが、48時間後になると多少硝子様肥厚の傾向が認められる。一部にわずかな精子形成を認める精細管もあるが、大部分の精細管では種々の段階で精細胞の変性脱落が見られる。総体的に第2精母細胞以後の精細胞の変性が著明であるが、辺縁部精細管ほど変化が強い。特に副睪丸に接する付近では、間質の浮腫が強く、すでに萎縮した精細管もあり、1～2層の精細胞が残存するのみで、多数の脱落細胞の中に2～12核の胞体の濃い巨細胞が認められる。脱落精細胞は一般に胞体が濃染し、核の濃縮が見られるが残存している精細胞は概して正常である。48時間後では、脱落細胞の排除が進行して、ますます精細胞の減少をきたすが、なお一部の精細管に精子が認められる (Fig. 2, 5)。

間質では、出血は比較的軽度であるが、浮腫はかなり高度である。静脈のうつ血が著明で、壁が脆弱とな

って血管周囲性の小出血巣が散見される。一部に、出血巣に接した精細管の壊死崩壊が見られた。動脈の変化は僅少であるが、一部に細動脈壁の膨化や内皮細胞の軽度増殖が見られ、小動脈周辺に好中球ならびに好酸球浸潤を認めるものがある。48時間経過すると、出血巣はやや消退の傾向を認めるが、浮腫と静脈のうっ血はさらに高度となり、間質に硝子様変性が見られるとともに、その周囲の静脈内に単球と白血球が増加しているのが観察された。

鉄染色は全例陰性であった。

副辜丸では、頭部に精子とともに多数の脱落細胞が認められた (Fig. 3)。

2) 7日後

肉眼的に辜丸は萎縮性でやわらかく、白膜は多少混濁しているが、血管の充盈は認められない。

組織学的に、白膜には膠原線維の増殖とともに、若干の肥厚が見られる。出血はほとんど吸収されているが、わずかにヘモジデリンが沈着して、それを貪食した細胞が認められる。実質ではすでに出血の吸収されたものと、わずかに出血の残っているものがある。出血の吸収されたものでは、全般に精細管の萎縮を認めるが、その形状は比較的正常である。基底膜は肥厚し、精祖細胞の数はかなり多いが、精母細胞は痕跡的で、精子形成は全く認められない。部分的に Sertoli 細胞のみとなった精細管があるが、その周囲は増殖した結合組織で囲まれている (Fig. 6)。

出血の残っているものでは、精細管萎縮がさらに高度となり、Sertoli 細胞もしくは1層の精祖細胞を残すのみとなっている。一部の小葉では精細管の硝子化が見られ、他の一部では精細管内に線維芽細胞・線維細胞の増殖侵入が見られた。このような高度の変化を示す小葉の外側には出血巣が残存し、単球を主とする細胞浸潤が認められる。また、白膜から膠原線維を主とする結合組織の増殖侵入がある。これらの小葉周囲では血管がきわめて貧血性であるのに対して、変化の比較的軽度な小葉の周囲では血管は正常ないしうっ血性で、部分的に間質の硝子化が見られた (Fig. 7, 8)。

副辜丸では、尾部の管腔内に少数の脱落細胞を認めるが一般に空虚であった。

3) 15日後

肉眼的に辜丸は高度に萎縮し、白膜に肥厚の感がある。

組織学的に白膜はやや肥厚し、一部の例では線維素の析出が認められた。

精細管の萎縮はきわめて高度となり、基底膜が著明に肥厚して、波状になった Sertoli 細胞とわずかな精

祖細胞を散在性に認めるのみである。結合組織増殖が著明であるが、小葉間結合組織が膨化して精細管の配列が不規則になった部分もある。周辺の血管壁は肥厚が著明で、壁の類繊維素変性が見られる。部分的に白膜から連続して結節状に結合組織の増殖侵入の認められるところがあり、多数の線維芽細胞・線維細胞が認められるとともに、細血管の充盈ならびに散在性の小出血巣が見られる。このような部分では、形質細胞を主とする細胞浸潤がかなり強い (Fig. 9)。

副辜丸の管腔は全く空虚であった。

4) 30日後

組織学的に15日群に比べて、細胞浸潤ならびに小出血が消退し、結合組織増殖がさらに高度になっている。精細管においては、萎縮と基底膜の肥厚が著明で、Sertoli 細胞のみの精細管が増加し、障害精細管の排除が完了したように見える。しかし、一部には精母細胞までの精細胞の認められる精細管もあり、再生の徴候とも考えられるが、精細胞はきわめて疎である。

5) 非実験側辜丸

24時間後では、肉眼的に若干の腫脹ならびに細血管の充盈を認める。組織学的に白膜はやや浮腫状である。実質では半数以上の精細管に正常の精子形成能を認めるが、精子形成の貧弱となった精細管もかなり多い。一部に管腔内に散在性の脱落細胞を認めるものがあるが、巨細胞の出現はない。間質には著変を認めず、血管は一般に充血性のものが多かった。

7日目以後では、肉眼的には正常で、大部分の精細管に正常の精子形成能を認めた。しかし、ごく一部の精細管では精子形成能の低下が見られ、またごく一部の例で、間質の一部に硝子様変性が認められた。

B群) 活動性アナフィラキシー耳静脈惹起注射群の辜丸の組織学的変化

1) 24~48時間

肉眼的に辜丸は軽度に腫脹しているが、ほぼ正常に近い外観を呈している。

組織学的に、白膜では浮腫が著明であるが、血栓形成、小出血、細胞浸潤などの変化は辜丸動脈注射群に比して軽微である。ただ一例でかなり大きい動脈に血栓形成が認められた。

実質では、約半数の精細管が精子形成能を保っているが、残りの半数では精細胞の変性脱落が認められる。ほぼ小葉ごとに精細管の障害度が一定しているが、辜丸断面全体的には多彩な障害度を示し、単に精子の減少にとどまったものから、精母細胞ないし精祖細胞にまで変性がおよび、精細胞の高度の喪失をきたしたものまで見られる。一般には、辜丸動脈注射群に

比して精細胞の保有量が多く、脱落細胞や巨細胞の数およびその大きさや濃染性のいずれについても、その変化が軽微である。間質では浮腫が最も顕著で、出血巣が小規模できわめて散在性であるほかに、血管の変化、細胞浸潤などの睪丸動脈注射群に見られたと同様の変化が、きわめて散在性かつ軽度認められた (Fig. 10).

副睪丸では、頭部の管腔内に精子と脱落細胞および胞体残渣を多数認めるが、さらにわずかながら赤血球を混じっている。副睪丸にも血管の充盈、血栓形成などが見られ、毛細血管に富んだ上皮の基底部に若干の出血を認める。管腔内の赤血球は、副睪丸上皮からの出血と、さらに赤血球と精細胞との混じ方から見て、精細管基底膜の毛細血管から漏出してきたものが混じっているものと考えられる (Fig. 11).

鉄染色は陰性であった。

2) 10日後

肉眼的にはほとんど正常である。

組織学的に、白膜はやや肥厚しているが、細胞浸潤はほとんど認められない。

実質では、精子形成能は全体としてかなり良好である。しかしながら、24時間群で精細胞の変性をわずかも認めた精細管の比率とほぼ同程度に、高度の障害精細管が存在する。このような精細管では、精細胞の変性排除が進行して精細胞数が減少し、一部では Sertoli 細胞のみとなった小葉も認められた (Fig. 12).

間質では、出血は吸収消退しているが、血管の拡張鬱血が著明で、動脈壁の浮腫状膨化、類線維素変性などが見られる。間質の随所に部分的硝子化が認められ、白膜周辺から膠原線維が増殖侵入して類線維素変性を起こしているものもあったが、細胞浸潤は軽度であった。

副睪丸では、頭部・尾部ともに管腔内に、量的には少ないが精子・脱落細胞・胞体残渣・巨細胞などが散在性に認められた。

C 群) 活動性アナフィラキシー睪丸実質内惹起注射群の睪丸の組織学的変化

1) 24時間後

肉眼的には睪丸に軽度の腫脹と充血を認める。

組織学的に、注射痕と思われる部分に、実質内に向かって細長く伸びる小出血巣があり、その周囲に好中球を主とする細胞浸潤が見られる。白膜は全般に浮腫状に肥厚し、一部に漿液の浸出・貯留を認める。

実質では、正常の精子形成を認める精細管、精子形成能の低下した精細管、精細胞の変性脱落を認める精細管が、それぞれほぼ同数認められる。一部に巨細胞

の出現を認めるが、一般的に精子細胞までの変性にとどまり、精細胞が減少したような感じは少ない。間質においても、他群に類似の変化を認めるが、睪丸動脈注射群に比してきわめて軽微な変化である (Fig. 13).

副睪丸では、一部に空虚な管腔や、脱落細胞を認める管腔もあるが、全般にじゅうぶんに精子を保有している。

2) 10日後

組織学的に実質では、過半数の精細管に正常の精子形成能を認めるが、耳静脈注射群と同様に、24時間で精細胞変性の認められた精細管では排除が進行して、精細胞の減少が見られる。しかし、Sertoli 細胞のみというような高度の障害を示すものはごくわずかで、精細管の萎縮や基底膜の肥厚は部分的にしか発見されない。間質でもきわめて部分的に硝子様変性、結合組織増殖などが見られるが、一般的には正常に近い。

実験Ⅱ

E 群) 逆アナフィラキシー睪丸動脈惹起注射群の睪丸の組織学的変化

1) 24~48時間後

肉眼的に、睪丸の腫脹、白膜の混濁、血管の充盈などの変化が他群より高度で、一部に出血斑様のびまん性の変色が認められた。

組織学的に白膜は浮腫状に膨化し、静脈の拡張空虚、血栓形成、動脈壁の膨化、内皮細胞の軽度増殖などの活動性アナフィラキシー群とほぼ同様の変化が認められる。しかしながら、白膜の内側に沿って、活動性アナフィラキシー群より高度な出血巣があり、隣接する小葉間結合組織中に出血が波及しているが、細胞浸潤は比較的軽度である。

精細管の変化は他群に比して最も高度である。精細管の萎縮や基底膜の肥厚は認めないが、精子形成は全く見られず、総体的には第2精母細胞以後のものに変性が著明であるが、精祖細胞の変性したものもかなり認められる。辺縁部では、Sertoli 細胞のみとなった精細管や、さらに Sertoli 細胞も基底膜から遊離したものがみられる。管腔内に脱落細胞とともに、きわめて多数の巨細胞が出現し、巨細胞は胞体が融合して超大型濃染性であり、多いものでは12~15核を有するものがある。脱落細胞が多数管腔内に残存するため、一般的に精細胞の喪失感はまだそれほど著明でないが、各段階の精細胞が一挙に変性脱落したという感じが強い (Fig. 16, 17).

間質では、血管のうっ血が著明で、散在性に至る所に小出血巣が見られ、一部ではそれに伴って精細管基底膜が崩壊壊死に陥った部分もあり、その周辺には好



Fig. 1 A群：24時間後 ×200. HE 染色

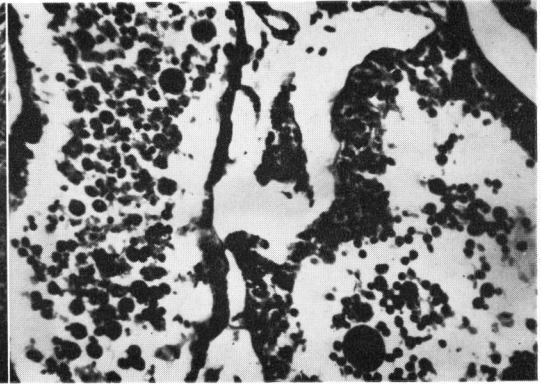


Fig. 2 A群：24時間後 ×400. HE 染色

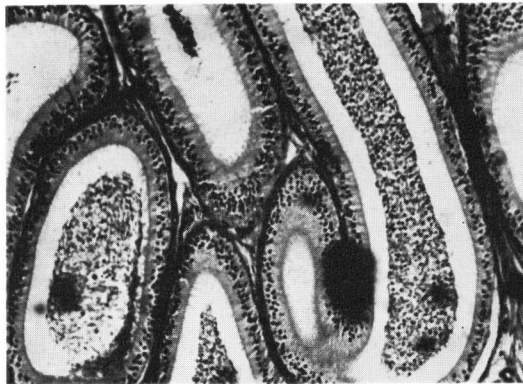


Fig. 3 A群：24時間後 ×200. HE 染色

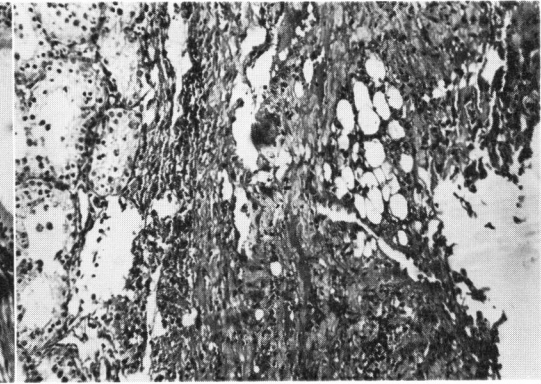


Fig. 4 A群：48時間後 ×200. HE 染色

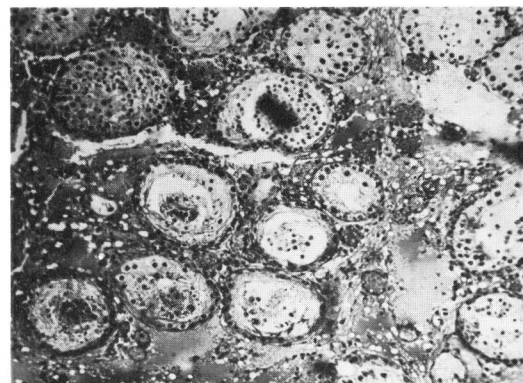


Fig. 5 A群：48時間後 ×200. HE 染色

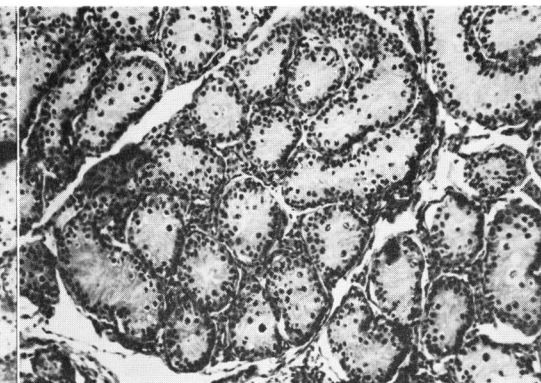


Fig. 6 A群：7日後 ×200. HE 染色

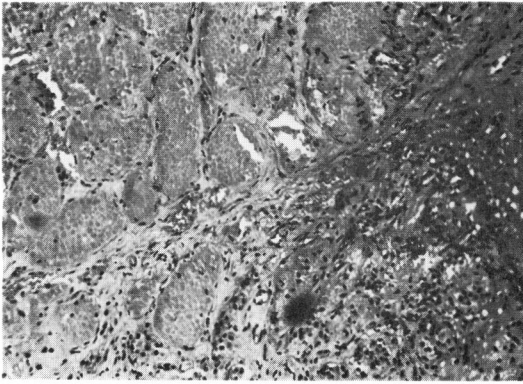


Fig. 7 A群：7日後 ×200. HE 染色

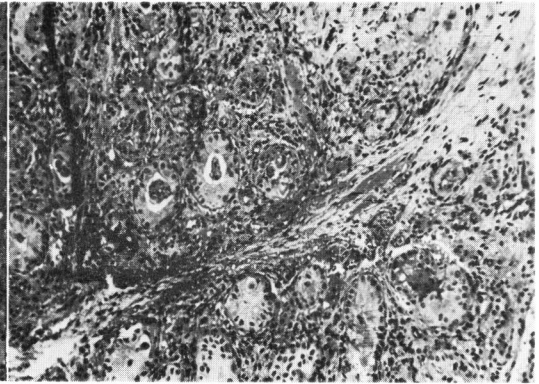


Fig. 8 A群：7日後 ×200. HE 染色

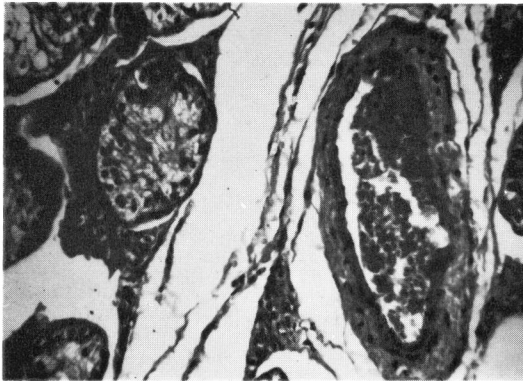


Fig. 9 A群：15日後 ×400. HE 染色

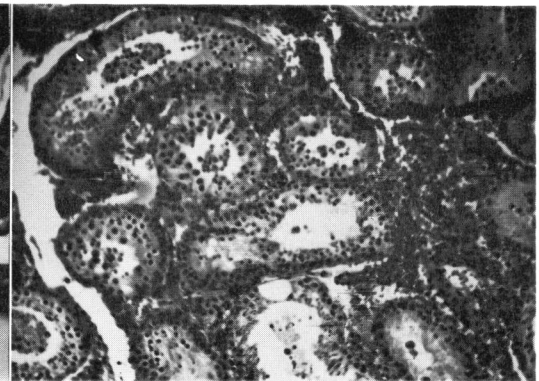


Fig. 10 B群：24時間後 ×200. HE 染色

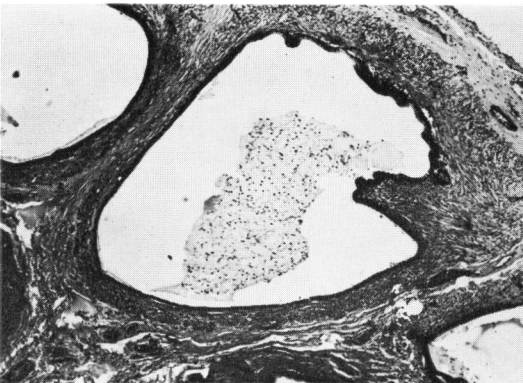


Fig. 11 B群：24時間後 ×400. HE 染色



Fig. 12 B群：10日後 ×200. HE 染色

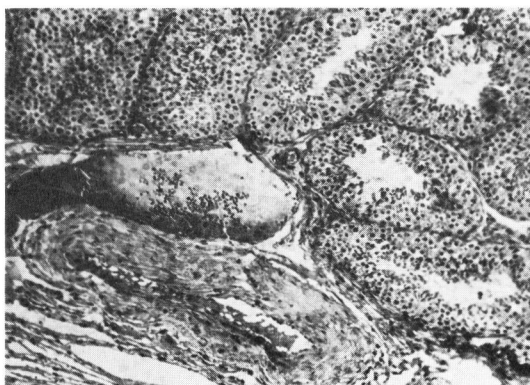


Fig. 13 C 群：24時間後 ×200. HE

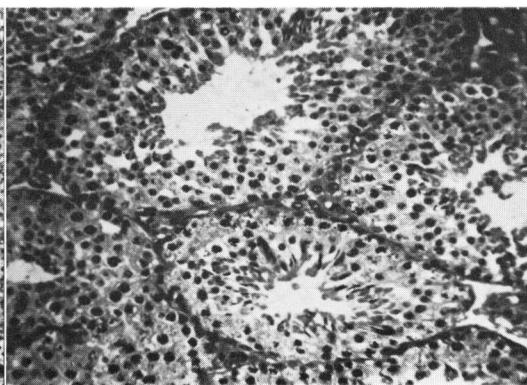
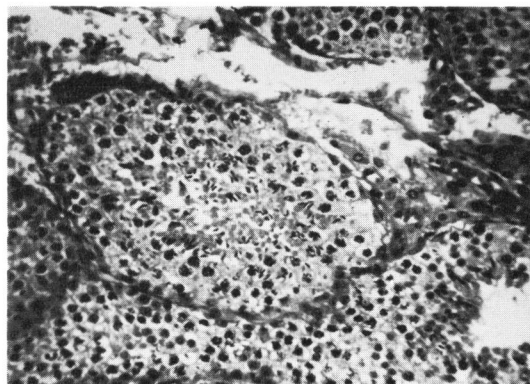
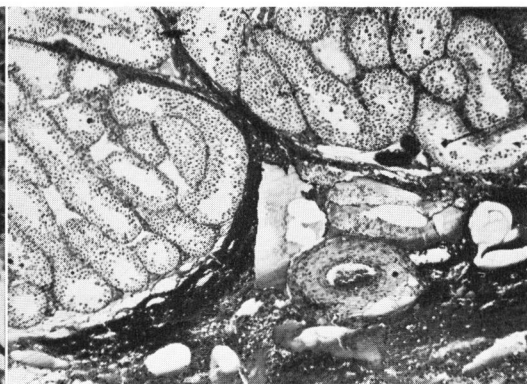
Fig. 14 対照 D₁ 群 ×400. HEFig. 15 対照 D₂ 群 ×400. HE

Fig. 16 E 群：24時間後 ×100. HE

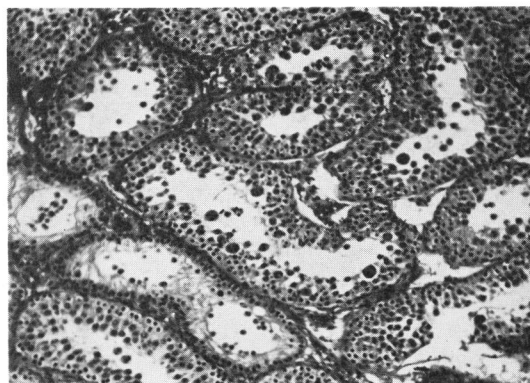


Fig. 17 E 群：24時間後 ×200. HE



Fig. 18 E 群：7日後 ×200. HE

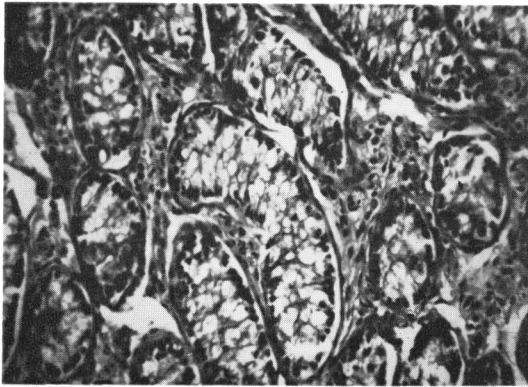


Fig. 19 E 群：20日後 ×400. HE

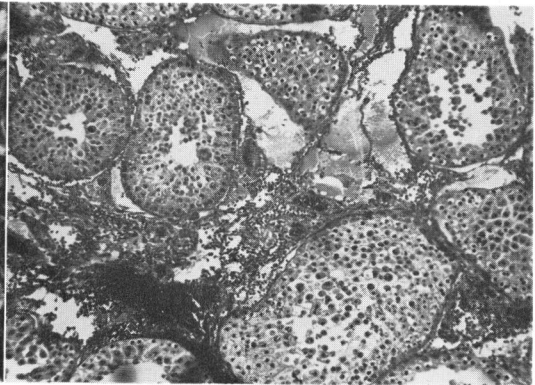


Fig. 20 F 群：24時間後 ×200. HE

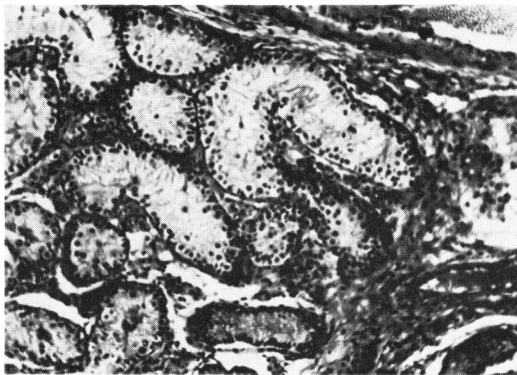


Fig. 21 F 群：7日後 ×200. HE

酸球をまじえた細胞浸潤が見られる。しかし、細胞浸潤は活動性アナフィラキシー群に比して軽微であり、出血性変化が高度である。

副睾丸では、管腔に精子とともに、きわめて多数の脱落細胞および巨細胞が認められた。

2) 7日後

肉眼的には、辜丸白膜に肥厚と混濁を認めるが、むしろ貧血性で、萎縮が認められる。

組織学的には、白膜は一般に肥厚し、活動性アナフィラキシー群の変化に類似している。細動脈、静脈ともに血栓による狭小化を見るものが多く、動脈壁の膨化もかなり認められるが、血管は一般に貧血性である。

精細管は著明に萎縮し、間質結合組織の増殖が著しい。しかし、きわめて高度の巣状萎縮を示す小葉では、かえって小葉間結合組織が膨化して疎となって見える。基底膜は肥厚しているが、それほど著明ではない。精細管内はほとんど精祖細胞のみであるが、数がきわめて少なく、Sertoli細胞の枝が波状に伸びて管腔を覆っている。間質の動脈、特に副睾丸側の動脈には、かなり強い壁の膨化と血栓形成を見るものが多い。一般に細胞浸潤は僅少であるが、高度の障害部で

は形質細胞および小円形細胞の浸潤が認められ、また多数の線維芽細胞・線維細胞が集積して見られる部分もあった。また、ある例ではLeydig細胞の増殖が認められた (Fig. 18)。

副睾丸では、管腔の多くは空虚であるが、尾部ではわずかながら脱落細胞を認める。副睾丸に接した白膜には、線維素の析出が著明で血栓形成も認められた。

3) 20日後

肉眼的には、辜丸は高度に萎縮性であるがほかに著変を認めない。

組織学的には、白膜で膠原線維の増殖が著明である。精細管は巣状に萎縮し、基底膜は著明に肥厚して、Sertoli細胞ないしは1層の精祖細胞を残すのみとなり、一部では精細管の線維化が見られた。また、わずかながら巨細胞の認められるものがあったが、核が不明瞭で、細胞膜が融解し、濃染性も減弱していた (Fig. 19)。

F 群) 逆アナフィラキシー辜丸実質内惹起注射群の辜丸の組織学的変化

1) 24~48時間

肉眼的に辜丸は軽度に腫脹し、注射痕と思われる暗褐色の小出血斑を認め、白膜全般にやや暗青色の混濁を認める。

組織学的には、活動性アナフィラキシー辜丸実質内惹起注射群の変化が軽微で比較的局在性であったのに対して、本群では辜丸動脈注射群に類似した変化が得られた。

白膜下に注射痕と思われる壊死部があり、その周囲に好中球を主とする細胞浸潤が見られる。注射痕に関係なく、辜丸のほぼ中央に著明な出血巣があり、一部の精細管に出血壊死を認める。精細管の変化は注射部位に偏することなく、全般的に精子形成が消失し、精細胞の変性脱落が認められた。巨細胞の数や大きさに

においては変化がやや軽かったが、精細管の変化は睾丸動脈注射群のそれに匹敵するものであった。動脈では外膜の浮腫状膨化が見られ、一般に充血性で、静脈では壁の膨化、脆弱化が見られるとともに、かなり大きい静脈に著明な血栓形成が認められた (Fig. 20)。

鉄染色は陰性であったが、巨細胞や Mallory 小体様の胞体残渣が特に赤く染色されていた。

2) 7日後

組織学的に、精細管は萎縮し、基底膜は肥厚している。精細胞数が減少し、精母細胞は痕跡的にしか認められないが、Sertoli 細胞のみとなった精細管は比較的少ない。血管外膜は一般に浮腫状に膨化しているものが多いが、一部には内膜が肥厚して管腔の狭小となったものもある。また、間質では、部分的に硝子様変性が認められた (Fig. 21)。

3) 20日後

精細管は巣状に萎縮し、基底膜が著明に肥厚して、間質結合組織の増殖も著明である。精細管内腔は、Sertoli 細胞のみないしは1層の精祖細胞を残すのみとなったものが多かった。

対照群

(D群, G群)

対照とした D₁, D₂, D₃, G₁, G₂ の各群では、肉眼的にも組織学的にも、一過性のきわめて軽度の変化しか認められなかった。

白膜では、睾丸実質内注射を行なった D₃, G₂ の各群で、一部に浮腫が認められた。精細管においては、活動性免疫を受けた D₁ 群の変化が最も著明で、約半数の精細管で造精機能の低下が見られ、ごく一部にわずかながら精細胞の脱落が認められた。残りの各群における精細管の変化は、さらに軽度で、ほとんど正常に近い像を示した。

間質の変化としては、睾丸実質内注射を行なった D₃, G₂ の各群で、注射部位の白膜下に軽度の白血球浸潤が見られた。また、活動性免疫を行なった D₁ 群において、間質に若干の硝子様変性が認められた。血管壁の変化はいずれの群においても観察されなかった。

なお、動脈注射したことによる変化としては、実験群の4例と対照群の2例において、精索小血腫の形成を見たが、血流障害による大きな影響は認められなかった。

IV 総括

1) 血管内惹起注射群の変化について

イ) 共通した変化として、白膜および間質の

浮腫、静脈の拡張、鬱血および壁の脆弱化、動脈壁の膨化ないし内皮の増殖、血栓形成、出血および一部では出血壊死などが見られ、精細管では精子細胞および精母細胞の変性脱落、巨細胞の出現などが認められた。

ロ) 惹起注射後7日目以降の経過では、初期の変化の軽度であったものは、漸次精子形成能を回復する。しかし、初期に第2精母細胞以前の精細胞に変性が見られた高度障害例では、ますます精細胞の変性・脱落・排除が進行して、Sertoli 細胞のみないしはそれに近い状態になり、30日後でもほとんど再生の傾向は認められない。精細管は萎縮し、基底膜は肥厚して、間質では血管壁の肥厚、結合組織増殖、部分的硝子化などの変化が残される。

ハ) 活動性アナフィラキシーと逆アナフィラキシーとの変化の比較においては、初期における出血性変化および精細胞変性は後者のほうが高度である。しかし細胞浸潤、結合組織増殖、間質の硝子化、基底膜の肥厚などの変化は前者のほうが早期に、かつ高度に現われる。

ニ) 活動性アナフィラキシー耳静脈惹起注射群の変化は、睾丸動脈惹起注射群の変化に比して軽微かつ多様である。しかしながら、初期において比較的高度の障害を受けた精細管は、さらに障害が進行して非可逆性の変化に至り、他方初期変化の軽度であった精細管は回復に向かうので、結果的に混合型の組織像を生ずる。

2) 睾丸実質内惹起注射群の変化について

イ) 惹起注射によって生ずる変化は、血管内惹起注射群の変化に類似のものと考えられる。

ロ) しかしながら、活動性アナフィラキシーの場合は初期の変化が軽度かつ不均等で、大部分の精細管が回復に向かう。これに対して逆アナフィラキシーの場合には、初期変化が比較的高度かつ均等で、血管内注射群とほぼ同様の変化に到達する。

ハ) 対照群の変化について

対照各群ともに高度ないしは持続性の変化は認められなかった。

V 考 按

男性不妊の大部分が造精機能障害に起因する

にもかかわらず、多くの場合、その発来の原因となった病因については明らかにすることのできない現状である。

このような発来機序不明の造精機能障害の一因として、免疫学的機序によるものの存在する可能性が考えられ、ようやく注目を集めつつあり、臨床的にも実験的にも、主として自己免疫の立場からの研究が行なわれている。しかしながら、いわゆる睾丸免疫によって得られる組織像は、間質結合組織不全を伴わない精細胞変性の像であるが、臨床的には間質結合組織、特に血管壁の変化を伴うものがかなり多い。

このような意味から著者は、免疫学的手法で血管壁の変化を得るためには理想的な方法と考えられる血管内性抗原抗体反応の形式に従って、ウシ赤血球を抗原とする実験を試みた。

アレルギー性の組織学的変化としては、Opie⁵⁰⁾、Büchner⁵¹⁾らにより、広範な壊死、出血、細胞浸潤、線維素の析出、膠原線維の類線維素性変性、および血栓形成などが記載されている。著者の行なった実験から得られた睾丸の組織学的変化も、上述の変化に類似したものであり、対照にはこのような変化を認めなかったため、本実験はアレルギー性睾丸炎を発生させることができたものと考えられる。

実験条件の面から見ると、組織変化の発生機序を純粋な形で見るという意味からは、ただ1回の反応による逆アナフィラキシーの形式が最適であり、人体病変に近い病像を求めるためには、反応の繰り返しという観点から活動性アナフィラキシーの形式が適当で、浜本⁵²⁾はこの両面からの検討が望ましいと述べている。著者の実験において、逆アナフィラキシーの場合にはまず血管内ないし血管壁に変化が生じ、出血性変化と精細胞変性を主徴とする変化が見られたが、初期の細胞浸潤は軽微であった。これに対して活動性アナフィラキシーの場合には、出血などの初期変化はやや軽微であったが、時間の経過とともに、精細管の線維化、結合組織増殖、線維細胞増殖、間質の硝子化、細胞浸潤などの変化がより高度に現われた。この点について浜本⁴⁷⁾は、異種赤血球による活動性免疫の場合には、異種赤血球の溶血による再感作が起こり、

そのための血管外性抗原抗体反応の変化が生じて間質性炎の像が加わるためだと述べている。

惹起注射を行なう部位によって障害度の相違が見られたが、浜本ら⁵²⁾の他臓器における実験でも、対象臓器に局在した高度の変化を得るためには、惹起注射を支配血管に行なう必要があるとしている。しかしながら睾丸においては、耳静脈惹起注射群でもかなり高度の変化が見られ、約半数の精細管が、時間の経過とともに非可逆性と考えられる高度の障害をきたした。耳静脈注射によって生ずる変化は、肺は別として、他臓器では軽微であると報告されている。しかしながら、精細管においては、軽度の循環障害でも持続すれば、そのこうむる悪影響は他臓器に比べて大きいものと考えられる。活動性アナフィラキシー睾丸実質内注射群の変化がきわめて軽微なものであった理由は、赤血球抗原の血清親和性の性格と反応の起こる場の理論から説明されよう。しかしながら、実質内注射でも逆アナフィラキシーの場合にはかなり高度の変化が見られた。芳川⁵³⁾は、皮膚において抗赤血球血清による逆アナフィラキシーに成功し、間質結合組織感作のない逆アナフィラキシーでも出血壊死性変化の起こることを立証しており、著者の実験で見られた反応も同じ機序に基づくものと思われる。

次に、本実験における精細管の経時的変化を見ると、初期の反応で第2精母細胞まで変化のおよんだ精細管は、ほとんど例外なく荒廃に傾いている。動物実験における局所障害は、放置すれば回復するのが常であり、浜本ら⁵²⁾も腎炎などの一連の実験において、大部分は可逆性の変化であり、きわめて高度の障害を受けたもののみが荒廃に傾くと述べている。この点精細胞のように分裂力の旺盛な細胞では、再生力の強い反面、わずかな酸素欠乏であっても持続的であれば、高度の障害をきたしやすいのではないかと考えられる。

睾丸に関する免疫実験で、異種蛋白を抗原としたものは少なく、特に不妊症の原因究明を目的としたものはほとんど見当たらない。孔⁵⁴⁾、南⁵⁵⁾は、それぞれ肝臓ないし耳下腺と睾丸の免疫学的相関関係を観察するため、馬血清免疫家兔に

よる実験を行なっている。その場合、それぞれの臓器の実質内に惹起注射を行なった結果、被注射臓器に Arthus 型の組織変化を生ずると同時に、対象とした遠隔臓器にも類似の、しかし軽度の組織反応を見たと報告している。

実験経過中に観察された精細管内の巨細胞は、睾丸の変性に際し、原因に関係なく見られる現象であるとされている。その発生起源についても、Morgenstern⁵⁶⁾、Wegelin⁵⁷⁾ などの食喰細胞説、Maximow⁵⁸⁾ らの精細胞説などの諸説がある。広川⁵⁹⁾ は、巨細胞の酵素活性状態が造精細胞のそれに類似していることと、睾丸変性過程の最終段階に至るまで巨細胞が存在していることから、その起源は精祖細胞または精母細胞であるとし、細胞分裂を伴わない核分裂かあるいは融合によって生ずるものであろうと述べている。本実験においても、変性が精子細胞でとどまったものでは、巨細胞の出現を認めていない。また、著者⁶⁰⁾ が同種睾丸免疫実験で観察した結果でも、広川の説に一致する所見を得ている。すなわち、モルモットにおける同種睾丸免疫では、Freund's complete adjuvant を使用しなくても精細胞変性が起こり得るが、その場合変性細胞の脱落排除がきわめて緩徐に進行的ため、精細胞数の減少した状態であっても細胞変性の進行が観察される。そして、しばしば Sertoli 細胞の枝に深く包まれた多核の超大型細胞が見られる。これはおそらく脱落するに至っていない巨細胞と考えられ、胞体はまだそれほど濃染性ではないが、きわめて大型の細胞である。癌細胞の分裂を抗癌剤で抑制する場合、核の分裂能力は旺盛であるため、なかなか抑制されがたいが、胞体の分裂は抑制されて、結果として多核・濃染性の大型細胞を生ずることが知られている。睾丸変性時の巨細胞の発生も、おそらく同様の機序によるものではないかと考えられる。

著者は第 1 編において、流行性耳下腺炎性睾丸炎のさいに、非罹患側睾丸にも変化を生ずる症例のあることを報告した。非罹患側睾丸の後期の所見を見ると、基底膜の肥厚、間質の部分的散在性の硝子様変性ならびに結合組織増殖、血管壁の線維性肥厚ないし硝子化などが見られ、

造精機能状態としては、一般に hypospermatogenesis 混合型の所見を呈している。さらに著者は睾丸炎を合併しない流行性耳下腺炎既往男性不妊患者の睾丸生検像を検討した結果、精細管の障害度は種々であるが、基底膜および間質の変化は、睾丸炎合併症例の非罹患側睾丸の所見と高い類似性を示すことを認めた。これらの所見は高度の障害を示す睾丸においては一般的に観察される所見で、特有のものではない。しかしながら、他の既往疾患の場合に比べて、その頻度ならびに程度においてきわめて高い類似性の認められることは、いわゆる注目に値するものと思う。

以上述べた流行性耳下腺炎既往症例の睾丸生検像と、本実験における後期の組織像とを比較すると、両者の間にこれまた高い類似性を見いだすことができる。特に活動性アナフィラキシー耳静脈惹起注射群の変化と、流行性耳下腺炎性睾丸炎既往症例の非罹患側睾丸の所見はきわめてよく似ている。また、睾丸炎を合併しない症例のそれは、軽度障害の場合には同じく耳静脈惹起注射群の変化に、高度障害の場合には活動性アナフィラキシー睾丸動脈惹起注射群の後期の組織像に、それぞれ類似している。

流行性耳下腺炎は、男性不妊の既往症として最も高率に発見される疾患であるにもかかわらず、両者の間の因果関係には疑問がもたれている。その理由としては、耳下腺炎が小児期におけるきわめて普遍的な疾患であって、罹患患者の多くが不妊と関係がないこと、睾丸炎合併率が低いこと、そして睾丸炎を合併しても、不妊を招来する率が予想したほど高くないことなどが挙げられる。

しかしながら、第 1 編で述べたごとく、睾丸炎罹患後の精液所見の経過を罹患側睾丸の障害と非罹患側睾丸に対する全身状態の影響とのみ考えるには、その持続性と多様性から見て疑問がもたれる。また、実際に非罹患側睾丸に永続性の変化が証明される症例があるところから、臨床上徴候のない非罹患側睾丸にも、不顕性の感染を経過している可能性がじゅうぶんに考えられる。

さらに、第 1 編の統計的観察の結果、睾丸炎

を合併しない流行性耳下腺炎既往男性不妊患者において、睪丸の成熟過程との関係から見て、睪丸生検像と罹患年令との間に興味ある関連が認められた。また、先に述べたごとく、睪丸炎非罹患側睪丸の所見と、睪丸炎を合併しない耳下腺炎既往男性不妊患者の睪丸生検像との間に、高い類似性が認められたことから、両者の障害の発来機序が類似のものである可能性も考えられる。

睪丸炎罹患時の急性期の障害度および患側の数、その後の精液所見の経過と続発性睪丸萎縮発生の有無、後期の組織像などはいずれも一樣なものではなく、罹患時の全身的な各種の条件や個体差などによって、かなり経過が左右されるものと考えられる。同様に、臨床的に睪丸炎を発症しない睪丸においても、その受ける影響は画一的なものでなく、不顕性に障害されている場合も考えられる。

次に、小児期流行性耳下腺炎の睪丸炎合併率がきわめて低い理由を考えてみると、おそらく免疫血清学的な機序か、もしくは睪丸の年令的成熟度の差による mumps virus との親和性の相違などによるものと思われる。しかし、小児期にも睪丸炎の合併が見られるということは、睪丸の成熟度のみが必ずしも決定的な因子ではないことを示唆するものと考えられる。また、耳下腺炎がほとんど両側性にくるのに対して、睪丸炎では両側性の発症は15%に過ぎず、しかも多くの症例で耳下腺炎の急性期の去った後に、約1週間遅れて発症する。したがって、ウィルス血症と mumps virus の睪丸への親和性が、睪丸炎の発症に重要な関係があるとすれば、免疫学的機序によって、臨床的に睪丸炎の発症が抑制されているような場合のあることも想像される。そしてそのような場合があるとすれば、mumps virus の睪丸への親和性から考えて、そのような抑制機序自体の影響を、睪丸が受けることも考えられる。

男性不妊と流行性耳下腺炎との関係について Heinke³⁵⁾ や石神³⁶⁾ は、罹患時に不顕性の睪丸炎を経過し、それが不妊症発来の原因になる場合があるのではないかと推測している。前述のごとき資料を考え合わせると、不顕性感染の可

能性はじゅうぶんに考えられるところである。また、本実験で見られた睪丸の変化が、臨床例の睪丸生検像にきわめてよく類似していることから、不顕性感染なるものが、抗原抗体反応に基づくものである可能性も考えられないことではないように思われる。

感染症との関連において、臓器における不顕性感染ないしは抗原抗体反応を考える場合、病原体を対象とするのが理想的である。抗原抗体反応の場合、抗原の性格によって、得られる組織像も異なったものになることも考慮しなければならぬ。しかしながら、mumps virus を抗原として用いることは実験的には困難であり、今回は赤血球を抗原とする血管内性抗原抗体反応の手法に従った実験を試みた。

VI 結 語

1) 家兎睪丸において、ウシ赤血球を抗原とする活動性アナフィラキシー、ならびに抗家兎赤血球モルモット血清による逆アナフィラキシーを発現させた結果、血管の変化、出血性変化を主徴としたアレルギー性睪丸炎の発生を見た。

2) 惹起家兎の睪丸においては、造精機能は著しく障害され、精細胞の変性脱落、巨細胞の出現などの変化を認めたが、経時的に間質が修復に向かう時期においても精細管の変化は進行し、ほとんど再生の傾向は認められなかった。

3) 本実験の成績と第1編の臨床統計的分析の結果を比較検討し、流行性耳下腺炎と造精機能障害との関連について考按した。

（稿を終るに臨み、ご指導を賜わった石神襄次前教授に深く感謝の意を表わします。）

（本論文の要旨は、第50回日本泌尿器科学会総会で発表した。）

文 献

- 1) 酒徳治三郎・ほか：泌尿紀要，11：109，1965.
- 2) 酒徳治三郎・ほか：泌尿紀要，12：799，1966.
- 3) Howard, R. P. et al.: J. Clin. Endocrinol., 8：603，1948.
- 4) 中野 徹：日泌尿会誌，33：179，1942.
- 5) 辻 一郎：日不妊会誌，2：12，1957.
- 6) 酒徳治三郎：泌尿紀要，4：610，1958.

- 7) 石津芳和：皮と泌，26：1101，1965.
- 8) Engle, E. T. : J. Urol., 57 : 789, 1947.
- 9) Nelson, W. O. : J. A. M. A., 151 : 449, 1953.
- 10) 熊本悦明：日泌尿会誌，54：1063，1963.
- 11) 坂倉啓夫：第13回日産婦総会，1961.
- 12) 百瀬剛一・ほか：日不妊会誌，7：226，1962.
- 13) Young, D. H. : Stud. Fertil., 5 : 27, 1953.
- 14) Meyhöfer, W. u. Wolf, J.: Derm. Wschr., 142 : 1116, 1960.
- 15) 落合京一郎・ほか：第11回日不妊総会，1966.
- 16) Russell, J. K. : Brit. Med. J., 1 : 1231, 1951.
- 17) Scott, L. S. & Young, D.: Fertil. & Steril., 13 : 325, 1962.
- 18) Charny, C. W. : Fertil. & Steril., 13: 47, 1962.
- 19) 北山太一：泌尿紀要，11：435，1965.
- 20) Tessler, A. N. & Krahn, H. P. : Fertil. & Steril., 17 : 201, 1966.
- 21) 鈴木良徳：日泌尿会誌，58：1105，1967.
- 22) 落合京一郎・ほか：最新医学，13：2252，1958.
- 23) Friedwald, W. F. : Principles of Internal Medicine, McGraw-Hill Book Company, New York, 1954.
- 24) Scott, L. S.: Brit. J. Urol., 32: 183, 1960.
- 25) Werner, C. A.: Ann. Int. Med., 32: 1066, 1950.
- 26) 片村永樹・ほか：泌尿紀要，13：35，1967.
- 27) Michelson, L. & Michelson, R.: J. A. M. A., 134 : 941, 1947.
- 28) Candel, S.: Ann. Int. Med., 34: 20, 1951.
- 29) Bénard, R.: Médecine, 9: 184, 1927. (24) より引用)
- 30) Gall, E. A. : Amer. J. Path., 23 : 637, 1947.
- 31) Charny, C. W. & Meranze, D. R. : J. Urol., 60 : 140, 1948.
- 32) 酒徳治三郎：泌尿紀要，4：610，1958.
- 33) 小川正見：臨床皮泌，12：1173，1958.
- 34) Heinke, E. u. Knoth, W. : Arch. Klin. exp. Derm., 201 : 278, 1955.
- 35) Heinke, E. : Handbuch der Haut- und Geschlechtes-Krankheiten, Fertilitätsstörungen beim Mann, Springer-Verlag, Berlin, 1960.
- 36) 石神襄次・ほか：日不妊会関西地方会第35会集談会，1965.
- 37) Oberdorfer, : Hb. d. Spz. path. Anat. u. Hist., p. 649, 1931.
- 38) Freund, J. et al. : J. Exp. Med., 97: 711, 1953.
- 39) Wilson, L. : Proc. Soc. Exp. Med. Biol., 85 : 652, 1954.
- 40) Wilson, L. : Fertil. & Steril., 7 : 262, 1956.
- 41) Rümke, Ph. : Vox Sanguinis., 4 : 135, 1954.
- 42) Rümke, Ph. & Hellinga, G. : Amer. J. Clin. Path., 32 : 357, 1959.
- 43) Phadke, A. M. & Padukone, K. : J. Reprod. Fertil., 7 : 163, 1964.
- 44) 山本 治：泌尿紀要，9：229，1963.
- 45) 天野重安：血液学の基礎，上巻，701，丸善，1948.
- 46) 浜本祐二：大阪医大誌，18：300，1958.
- 47) 浜本祐二・ほか：最新医学，14：35，1959.
- 48) 緒方富雄：血清学実験法，その手ほどきから，南山堂書店，東京，1944.
- 49) 辻 一郎：日不妊会誌，2：12，1957.
- 50) Opie, E. L. : J. Immunol., 9 : 255, 1924.
- 51) Büchner, F. : Handbuch d. allg. Pathologie, Springer-Verlag, Heiderberg, 1956.
- 52) 浜本祐二・ほか：Minophagen Medical Review, 6 : 1, 1961.
- 53) 芳川仙作：アレルギー，9：391，1960.
- 54) 孔 守範：福岡医学，50：1567，1959.
- 55) 南 泳蘇：三重医学，4：2157，1960.
- 56) Morgenstern, Z. : Virch. Arch., 250 : 648, 1924.
- 57) Wegelin, C. : Ziegl. Beitr., 69: 281, 1921.
- 58) Maximow, A. : Beit. z. Path. Anat., 26 : 230, 1899.
- 59) 広川栄助：泌尿紀要，10：659，1964.
- 60) 古玉 宏：第53回日本泌尿器科学会総会，1965.

(1969年1月18日 受付)